(1) (2)

@

Offenlegungsschrift 24 41 959

Aktenzeichen:

P 24 41 959.8

Anmeldetag:

2. 9.74

Offenlegungstag:

13. 3.75

30

Unionspriorität:

39 39 31

6. 9.73 Schweiz 12816-73

17. 7.74 Schweiz 9839-74

(54)

Bezeichnung:

Neue Chinazoline und Verfahren zu ihrer Herstellung

0

Anmelder:

CIBA-GEIGY AG, Basel (Schweiz)

(4)

Vertreter:

Dinne, E., Dipl.-Chem. Dr.rer. nat., Patentanw., 2800 Bremen

7

Erfinder:

Egli, Christian, Dr., Magden; Eichenberger, Kurt, Dr., Therwil (Schweiz)

JT 2441959 A1

ORIGINAL INSPECTED

USSN: 10/075,954 FILED: FEB. 13, 2002 DOCKET: A0000476-01-CFP ART UNIT: 1614 INVENTOR: C. ANDRIANJARA, ET AL CIBA-GEIGY AG, CH-4002 Basel

CIBA—GEIGY

2441959

Case 4-8963/1+2

Deutschland

DR. ERLEND DINNÉ PATENTANWALT 28 BREMEN

m blav veA blv skrope go solob. Millor v meče deštrop v blavkov, v lo

មាន ភាគម្រាស់ ស្រាស់ ក្រុម ក្រុម

Substitution of Medical States and the Con-

and the second second second second

Distraction of Tegang and the character of the contraction of the cont

Neue Chinazoline und Verfahren zu ihrer Herstellung

HOLE CONTRACTOR AND THE CONTRACTOR OF STREET OF STREET

Gegenstand der Erfindung sind neue 2,4-Diamino-

ស្តីស្ត្រាម៉ាន់ នៅ ខេត្តទៅ ទីល្អារ៉ាប្រសាស្ត្រា

6_sulfamovi chinadelina dom allicania un la

6-sulfamoyl-chinazoline der allgemeinen Formel

Polykářa střípůvě vyda vžek, douce vádoní vydobě.

าก รากแสดงหรับ นั้น เครียก และ ครับครับ หรือสำหะ

Z N-0₂S N (1),

a ing providence object by all by a logical

worin Z einen gegebenenfalls substituierten, gegebenenfalls durch bis zu zwei Heteroatome unterbrochenen Alkylen- oder einfach ungesättigten Alkenylenrest mit 4-7 Kettengliedern oder gegebenenfalls durch bis zu zwei Stickstoffatome unterbrochenen zweifach ungesättigten Alkenylenrest mit 4-6 Kettengliedern bedeutet und R Alkyl, Trifluormethyl oder vor allem Alkoxy, Halogen oder Wasserstoff bedeutet, in freier Form oder in Form ihrer Säureadditionssalze, Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen, diese enthaltende pharmazeutische Präparate und Verwendung derselben.

Als Substituenten von gegebenenfalls wie angegeben unterbrochenen Alkylen- oder Alkenylenresten kommen beispielsweise Alkyl- oder Aralkylreste, insbesondere niedere Alkylreste oder gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierte Phenylniederalkyl-, vor allem Benzyl- oder β-Phenyläthylreste, sowie an Kohlenstoffatomen Hydroxy, Halogen und/oder Niederalkoxy, an zwei, insbesondere durch mindestens ein Kettenglied getrennten, gesättigten Kohlenstoffatomen Methano- oder vor allem Aethano, an zwei benachbarten ungesättigten Kohlenstoffatomen ein gegebenenfalls wie vorstehend für Phenylniederalkylreste angege-

ben substituierter 1,4-Buta-1,3-dienylenrest an gesättigten Stickstoffatomen Hydroxyniederalkyl-, vor allem Hydroxyäthyl-gruppen und an Schwefelatomen ein oder zwei Oxogruppen in Betracht.

Vor- und nachstehend sind unter niederen organischen Resten vorzugsweise solche Reste zu verstehen, die nicht mehr als 7 Kohlenstoffatome enthalten.

Niederalkyl enthält z.B. 1 bis 7, insbesondere 1 bis 4, C-Atome und kann geradkettig oder verzweigt, sowie in beliebiger Stellung gebünden sein. Beispielhaft seien genannt: geradkettiges oder verzweigtes, in beliebiger Stellung gebundenes Heptyl, Hexyl und Pentyl, insbesondere n-, sek.-, iso- und tert.-Butyl, Isopropyl, Propyl, Aethyl und vor allem Methyl.

bis 4, C-Atome und kann geradkettig oder verzweigt sowie in beliebiger Stellung gebunden sein. Beispielhaft seien genannt: geradkettiges oder verzweigtes, in beliebiger Stellung gebundenes Heptyloxy; Hexyloxy und Pentyloxy insbesondere, n-, sek.-, iso- und tert.-Butoxy, Isopropoxy, Propoxy, Aethoxy und vor allem Methoxy.

to the the firm white the letter be able to

the second restriction of the second section of the second

Halogen ist beispielsweise Halogen bis Atomnummer 35, wie Brom, Fluor oder insbesondere Chlor.

Gegebenenfalls substituierte, gegebenenfalls durch bis zu zwei Heteroatome unterbrochene Alkylenreste mit 4-7 Kettengliedern sind beispielsweise gegebenenfalls durch Niederalkyl, wie Methyl, durch gegebenenfalls im Phenylteil durch Niederalkyl, wie Methyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, und/oder Halogen, wie Chlor, substituierte Phenylniederalkyl-, wie Benzyl-reste, an mindestens einem Kohlenstoffatom durch Hydroxy, Halogen, wie Chlor, und/oder Niederalkoxy, wie Methoxy, an zwei durch mindestens ein, insbesondere zwei, Kettenglied(er) getrennten Kohlenstoffatomen durch Methano oder vor allem Aethano, an mindestens einem Stickstoffatom durch Hydroxyniederalkyl, vor allem Hydroxyathyl, substituierte und/oder S-mono- oder S, S-dioxydierte, gegebenenfalls durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochene Niederalkylenreste mit 4-7, insbesondere 4-6, Kettengliedern, vorzugsweise solche der Formel -CH₂CH₂-X-CH₂CH₂-, worin X ein S-mono- oder S,S-dioxydiertes Schwefelatom, Propylen oder eine Gruppe -NR-, >CHR, >N-CH2Ar oder >CH-CH, Ar bedeutet, worin Ar gegebenenfalls, insbesondere in p-Stellung, chloriertes oder methyliertes Phenyl und R Niederalkyl mit 1-4 C-Atomen ist, oder X vor allem die 509811/1148

Methyliminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine direkte Bindung, Aethylen, Aethyliden, β-Phenyläthyliden, oder Methylen bedeutet. Als Beispiele für gegebenenfalls substituierte, gegebenenfalls durch bis zu zwei Heteroatome unterbrochene Alkylenreste seien genannt: 1,4-Butylen, 1,5-Pentylen oder 1,6-Hexylen, 2,6-Hexylen, 3-Methyl-1,5-pentylen, 3-Benzyl-1,5-pentylen, 2,5-Aethano-1,6-hexylen, 3-Hydroxy-1,5-pentylen, 3-Oxa-1,5-Pentylen, gegebenenfalls S-mono- oder S,S-dioxydiertes 3-Thia-1,5-pentylen und gegebenenfalls N-methyliertes oder N-benzyliertes 3-Aza-1,5-pentylen.

Gegebenenfalls substituierte, gegebenenfalls durch bis zu zwei Heteroatome unterbrochene, einfach ungesättigte Alkenylenreste mit 4-7 Kettengliedern sind beispielsweise gegebenenfalls durch Niederalkyl, wie Methyl, durch gegebenenfalls im Phenylteil durch Niederalkyl, wie Methyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, und/oder Halogen, wie Chlor, substituierte Phenylniederalkyl-, wie Benzyl-reste, an mindestens einem Kohlenstoffatom durch Hydroxy, Halogen, wie Chlor, und/oder Niederalkoxy, wie Methoxy, an zwei durch mindestens ein, insbesondere zwei Kettenglieder getrennten, gesättigten Kohlenstoffatomen durch

I . I . SITAT

Methano oder vor allem Aethano, an zwei benachbarten, ungesattigten Kohlenstoffatomen durch einen gegebenenfalls wie vorstehend für Phenyl-niederalkyl angegeben substituierten 1,5-Buta-1,3-dienylenrest, an mindestens einem gesättigten Stickstoffatom durch Hydroxyniederalkyl, vor allem Hydroxy-Hthyl, substituierte und/oder S-mono- oder S,S-dioxydierte gegebenenfalls durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochene einfach ungesättigte Niederalkenylenreste mit 4-7, insbesondere 4-6, Kettengliedern. Als Beispiele für derartige Reste seien gegebenenfalls durch Methyl substituiertes, vor allem aber unsubstituiertes 1,5-Pent-2enylen, 1,4-But-2-enylen sowie gegebenenfalls im Phenylteil wie angegeben substituiertes, vor allem aber unsubstituiertes 2,3-Benzo-1,5-pent-2-enylen und 4-Aza-2,3-benzo-1,5-pent-2enylen genannt.

Gegebenenfalls substituierte, gegebenenfalls durch bis zu zwei Stickstoffatome unterbrochene, zweifach ungesättigte Alkenylenreste mit 4-6 Kettenglieder sind beispielsweise gegebenenfalls durch Niederalkyl, wie Methyl, durch gegebenenfalls im Phenylteil durch Niederalkyl, wie Methyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, und/oder Halogen, wie Chlor, substituierte Phenylniederalkyl-, wie Benzyl-reste, an mindestens einem Kohlenstoff-

atom durch Hydroxy, Halogen, wie Chlor, und/oder Niederalkoxy, wie Methoxy, an zwei benachbarten, ungesättigten Kohlenstoffatomen durch einen gegebenenfalls wie für Phenylniederalkyl angegeben substituierten 1,4-Buta-1,3-dienylenrest substituierte zweifach ungesättigte Niederalkenylenreste mit 4-6, insbesondere mit 4, Kettengliedern. Als Beispiele für derartige Reste seien gegebenenfalls methylierte 1,4-Buta-1,3dienylen-, 1,4-(1- oder 2-Aza)-buta-1,3-dienylen- oder 1,4(1,4-Diaza)-buta-1,3-dienylenreste, wie 1,4-Buta-1,3-dienylen,
1,4-(1-Aza)-buta-1,3-dienylen und 1,4 (1-Aza-2-methyl)-penta1,3-dienylen genannt.

Die neuen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakolodeploy detre can have been to be talk that the way gische Eigenschaften, vor allem eine antibakterielle und antiparasitäre Wirkung. So weisen sie insbesondere eine Wirkung with the second of the metal for the first of the second o gegen Plasmodien, z.B. Plasmodium berghei, auf, wie sich im and the first control of the control of the Tierversuch, z.B. bei peroraler oder subcutaner Gabe von on the private of the European Deposition is a 4 x 1,0 bis 30 mg/kg (verabreicht an 4 aufeinanderfolgenden and the control of th Tagen) an Albino-Mäusen, zeigt. Die neuen Verbindungen können ្នាស់ ទៅមេ ព្រះស្រា ព្រះសាធា ១៤១៨ ខែជិតសំគឺ សំណាយ១០១៨ និះ នៅ មិទីស៊ីនី daher sowohl für sich allein als auch in Kombination mit operwise PE abose AEA de introduction (Control Control ähnlich wirkenden Chemotherapeutika, z.B. Sulfanilamidderivaten, als Arzneimittel zur Therapie und Prophylaxe der Malaria und zwar der sowohl -durch normale als auch -durch Chloroquin-resistente Stämme der Erreger verursachte Formen Verwendung finden. Daneben besitzen sie eine diuretische sowie blutdrucksenkende Wirkung, wie sich im Tierversuch, z.B. an Ratten, zeigt, und können dementsprechend verwendet werden. Die neuen Verbindungen sind aber auch wertvolle Zwischenprodukte 509811/1148

e 2014 Pychydrony, Halogen, wie inline

Cathoxy, an zwei benachbarten, to some

the start of the controllers of the proper

and a surgery of the group of the source of the first of the first of the source of th

graphical and the state of the second of

für die Herstellung anderer nützlicher Stoffe, insbesondere von pharmakologisch wirksamen Verbindungen.

Vor allem betrifft die Erfindung diejenigen neuen 2,4-Diamino-sulfamoyl-chinazoline der Formel I, worin Z einen gegebenenfalls durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochenen Niederalkylen- oder einfach ungesättigten Niederalkenylenrest mit 4-7, insbesondere 4-6, I was and the To describe Kettengliedern oder einen gegebenenfalls durch bis zu zwei Stickstoffatome unterbrochenen zweifach ungesättigten Niederalkenylenrest mit 4-6, insbesondere mit 4, Kettengliedern bedeutet, wobei die Reste Z auch durch Niederalkyl, The confidence of the same durch gegebenenfalls im Phenylteil, insbesondere in p-Stellung, durch Niederalkyl, wie Methyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, und/oder Halogen, wie Chlor, substituiertes Phenylniederalkyl, wie Benzyl, an C-Atomen durch Hydroxy, Halogen, Blue Carrier of the trade of the wie Chlor, und/oder Niederalkoxy, wie Methoxy, an zwei ver-กระทางรับและ ทางสาร์ เพลิงเหลือน และ พลสิตแล้วในเป็นเคย (เพลิง และ schiedenen, insbesondere durch mindestens ein, z.B. zwei, THE STATE OF STATE OF STATE OF STATE OF THE getrennten, gesättigten Kohlenstoffatomen malar et er er er er en melkelt et filmaklis ett samt er fill durch Methano oder vor allem Aethano, an

The Control of the Co

ESTOS COLONIOS ESTOCADOS PROPERTOS A ARTRADAS A A ART

really to increase the following

read Mathyafalatom, die Mathylere, just zwei benachbarten ungesättigten Kohlenstoffatomen durch einen សភាព ពេលបាន ម្តាស់សេវិសី employable សុក្ស ខា ជ gegebenenfalls wie vorstehend für Phenylniederalkylreste BBK grad may jerse a Mi angegeben substituierten 1,4-Buta-1,3-dienylenrest, an gerž Emphroric. sättigten Stickstoffatomen durch Hydroxyniederalkyl, vor or that will be to be found that the first - 4 32種 「兄 事品」 まっ allem Hydroxylathyl, substituiert und/oder S-mono- oder Right pool of death year by the inibood∧yy k S, S-dioxydiert sein konnen, und R Niederalkyl, wie Methyl, County to the out of advertise to a transport Relays Trifluormethyl oder vor allem Niederalkoxy, wie Methoxy, term of an entraction of the contract of the c Halogen, wie Chlor, oder Wasserstoff bedeutet, in freier Thomas of the form of the Form oder in Form eines Säureadditionssalzes. oppus light our activities for the light straight of the

Insbesondere betrifft die Erfindung diejenigen Some Property of the Anthony of the Annie Company of neuen 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline der Formel I, and their State of the WP from Pill Emerges we worin Z einen gegebenenfalls durch ein Stickstoff-, Sauer-The control of the de up to the section of consistent stoff- oder Schwefelatom unterbrochenen, gegebenenru om a spalică e pom Autrainace falls durch Hydroxy, Methyl und/oder untile die un gement grosen van heide duith mannes, et die 200 gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy und/oder Chlor suband the respectively countries are an analysis of the property of the countries. stituiertes Benzyl substituierten und/oder an dem Schwefelthe transfer of the second of atom gegebenenfalls S-mono- oder S,S-dioxydierten Niederalky-రాజాగణ మైనండినిని మంటి మంటింది. మార్క్ మార్క్ మార్క్ మున్ని మంటింది. ము len oder gegebenenfalls benzokondensierten, einfach ungesät-FOR MER A TRAIN COME AS A SECOND OF SEC. tigten Niederalkenylenrest mit 4-6 Kettengliedern oder einen zweifach ungesättigten, gegebenenfalls durch Methyl substituier-Small Sacration of the Control of the Control ten, gegebenenfalls benzokondensierten Niederalkenylenrest oder is the Bethe x_i and x_i . Then we have $x_i \in \mathcal{X}_{X_i} \cap \mathcal{X}_{X_i}$, we distinct 1- oder 2-Aza- oder 1,4-Diaza-niederalkenylenrest mit 4 Kettengliedern, vorzugsweise aber einen Rest der Formel -CH2CH2-X-CH2CH2- darstellt, worin X ein gegebenenfalls S-

mono- oder S,S-dioxydiertes Schwefelatom, die Methylen-, Propylen- oder Aethylengruppe, eine direkte Bindung oder eine
Gruppe der Formel -NR'-, >CHR, >N-CH2Ar oder >CH-CH2Ar bedeutet, worin Ar gegebenenfalls, insbesondere in p-Stellung,
chloriertes oder methyliertes Phenyl und R' Niederalkyl mit bis
4 C-Atomen, wie Methyl oder Isobutyl ist, und R insbesondere
8-ständig ist und Niederalkoxy, wie Methoxy, Halogen, wie
Chlor, oder vor allem Wasserstoff ist, in freier Form oder
in Form eines Säureadditionssalzes.

In erster Linie betrifft die Erfindung diejenigen HOROTER STORE THE STORE STORE STORES neuen 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline der Formel I, the entropy of the first temperature of the contract week. worin Z einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Methyl oder Ben-20. បាក្រ ៊ី តែម៉េន់។ នេះ ១០ ២ ២ ២២៣ ម៉ែន ខេត្ត zyl substituierten, gegebenenfalls durch einen Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochenen Niederalkylen-TOBOYER TYEL IN A LOT COME WAR oder gegebenenfalls benzokondensierten Niederalkenylenrest while rolling he is to be refer to the standard will block the mit 4 bis 6 Kettengliedern oder einen gegebenenfalls durch ියුගත් වෙරදයකි. අප වර්ශේෂිකාව අයුම්පත්වරණි මේ නො ඔමුවකත් සමුවිවර් විධියාද Methyl substituierten zweifach ungesättigten Niederalkenyrecords address that says gen could 只要说:"我们,我们是这种是个数据。" len- oder 1-Azaniederalkenylenrest mit 4 Kettengliedern, vorzugsweise aber einen Rest der Formel -CH2CH2X -CH2CH2darstellt und X' die Methyliminogruppe, ein Sauerstoff- oder ាត់ មាននិងទីជីបទាំង មាន Schwefelatom, eine direkt Bindung oder die Aethylen-, β-Phenyl-មួយស្រែក ព្រះក្រុម និង ខេងក្រុម ខេងក្រុម ខេងក្រុម ខេងក្រុម ខេងក្រុម ខេងក្រុម ខេងក្រុម ខេងក្រុម ខេងក្រុម ខេងក្ athyliden-, Aethyliden- oder Methylengruppe bedeutet, agranding and the leading shift as with the Artific and the leading

und R insbesondere 8-ständig ist und Wasserstoff,
Methoxy oder Chlor bedeutet, in freier
Form oder in Form eines Säureadditionssalzes.

Namentlich betrifft die Erfindung die in den Beispielen genannten neuen 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline
der Formel I. Angeliel 224

können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Beispielsweise geht man so vor, dass man ein

2,4-Diamino-6-sulfonyl-chinazolin der allgemeinen Formel II

uning its service entropy on the standard of the control of the co

$$x_1-0_2s$$

$$N = NH_2$$
(11),

worin X₁ einen gegen eine sekundäre Aminogruppe austauschbaren Rest bedeutet, oder ein Säurereadditionssalze, zum Beispiel das Sulfat, davon mit einem Amin der allgemeinen Formel III

as we make a terror construction of the constr

mains member at making a national transfer of the ty-

umsetzt, wobei R und Z die angegebenen Bedeutungen haben.

of Amabesondere 8-standig isome

eri i - uzibian dik segio ezat e e

Gegen eine sekundäre Aminogruppe austauschbare Reste X sind dabei insbesondere veresterte, vor allem mit einer starken anorganischen Säure, wie einer Halogenwasserstoffseure, z.B. mit Fluor-, Brom- oder speziell Chlorwasserstoffsäure, veresterte Hydroxylgruppen.

Die Umsetzung erfolgt in üblicher, insbesondere aus der Literatur für analoge Reaktionen bekannter, Weise erforderlichenfalls in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, vorzugsweise eines Ueberschusses des Alkylenamins der Formel III oder einer organischen tertiären Base, wie einer aromatischen Stickstoffbase, z.B. von Pyridin, einem Picolin, Lutidin oder Collidin oder von Chinolin, oder eines aliphatischen tertiären Amins, wie eines Triniederalkylamins, z.B. von Triäthyl- oder Trimethylamin, oder einer anorganischen Base, wie einer Alkalimetall- oder Erdalkalizmetallcarbonats, z.B. von Kalium-, Natrium- oder Calcium-carbonat, und erforderlichenfalls in Gegenwart eines unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittels, wie von Wasser, eines niederen Alkanols, z.B. von Methanol oder

and the first of the beautiful to the first of the first part of t

Aethanol, eines vorzugsweise niederen aliphatischen; Ketons, z.B. von Aceton oder Methyläthylketon, oder eines, vorzugsweise niederen aliphatischen oder vor allem cycloaliphatischen Aethers, z.B. von Dioxan, oder von Mischungen, insbe-College Berger William Carter and terfor sondere wasserhaltigen, dieser Lösungsmittel, aber auch von, Nagasteran in his te vorzugsweise aromatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffen, z.B. von Benzol, Toluol oder eines Xylols, eines, incomparation of the comparation vorzugsweise aliphatischen Halogenkohlenwasserstoffes, z.B. and the company of th von Chloroform, Methylenchlorid oder auch Chlorbenzol, oder Comment of the second eines Nitrokohlenwasserstoffes, z.B. von Nitrobenzol, bei normaler oder erforderlichenfalls mässig erhöhter Temperaand the first of the state of the first of t tur, z.B. bei Rückflusstemperatur der Reaktionsmischung. en la significação de la participação de la compansión de la compansión de la compansión de la compansión de l

Eine bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens ist CONTRACTOR OF STATE O dadurch gekennzeichnet, dass man 2,4-Diamino-chinazolin-6the control of a second course purposed to the sulfonylchlorid, oder ein Säureadditionssalz, vorzugsweise es a Divini Elia dimo de digra levalhar asur el gourro di cale el del apolici di la das Sulfat, davon in Gegenwart von Wasser oder einem Nieder-. d. o. . sa Anhor de Jest, emaso (Alices, Lecture) en 11 com al 12 e 20 alkanol, z.B. von Aethanol, als Verdünnungsmittel mit minof quantity for the many control of the arms of the first of the control of the c destens der doppeltmolaren Menge eines Amins der For-ครารได้และ และร้ายแกน เดิด การ (1.1 และสุดูหมุด) ละไ mel III einige Zeit, z.B. zwischen 10 Minuten und 12 Stunden, STATE OF A CHARGE THE A COURT OF THE AREA OF THE COURT OF THE vorzugsweise 30 bis 120 Minuten, auf 40 - 120°, z.B. zum Chair and a failer in team of a first train of well a con-Rückfluss erhitzt und die Reaktionsmischung in üblicher Weise aufarbeitet.

Man kann aber auch so vorgehen, dass man ein cyclisches Chinazolin-6-sulfonamid der allgemeinen Formel IV

worin mindestens einer der Reste Y einen gegen die Aminogruppe austauschbaren Rest Yı́ und der andere gegebenenfalls die Aminogruppe bedeutet und Z und R die angegeben Bedeutungen haben, mit Ammoniak oder einem seiner Salze, wie einem Säureadditionssalz, z.B. mit Ammoniumcarbonat oder carbaminat, oder einem Ammoniak-Donator, z.B. mit Hexamethylentetramin umsetzt.

Gegen die Aminogruppe austauschbare Reste sind da-, grandi Tidestatt timen in En vill Tea to in in 1990 in die 1990 in 1990 bei beispielsweise Ammoniumgruppen, wie Triniederalkylamin an administration of a Time Landier moniumgruppen, z.B. die Trimethylammoniumgruppe, gegebenen-ក្រ បានខេត្ត ស្រាប់សុកាសាស៊ី ដែម សេក្សី falls, insbesondere mit einem niederen Alkanol oder Aralka-သည်။ ကို ကို သို့ ကို ရှိသည်။ မှာ ကို မိမြော်နဲ့ မှာ ကြားသူ ရေးသည်။ သည်လို့မှာ ကို ကြားသည်။ ကို သည်သည်။ nol, z.B. mit Methanol oder Benzylalkohol, verätherte Mer-รายความ การเพียง (สามารถสายเกาะ เลยเป็นเป็นเป็นสายความ เป็นสายความการเกาะ เป็นเป็นเป็นเป็นเป็นเป็นเป็นเป็นเป็น captogruppen, veresterte, insbesondere mit einer starken an-ໃນ ທີ່ໄດ້ເປັນ ສຳ ການ ປະຕິດ ການປະຊາຊົນ ຄວາມ ຜູ້ແລະປະຊາຊົນ ແລະ ປະຕິດໄດ້ ແລະ ພັນເຂົ້າໄດ້ ເປັນເຂົ້າໄດ້ ເປັນໄດ້ organischen Säure, wie einer Halogenwasserstoffsäure, z.B. wikenol, b.B. 'vor savienol tils Verdiate jedits' tdr ett ett. mit Brom- oder Chlorwasserstoffsäure, veresterte Hydroxyl-The grands and in the similar topy of the ampliance gruppen, oder Sulfonylgruppen, wie von organischen Sulfonmile in the captured with the control of the organic III feet säuren, z.B. von Benzol-, p-Brombenzol-, p-Toluol-, Aethen-, Aethan- oder vor allem Methansulfonsäure, abgeleitete Sul-ានស្រុក ឈ្មោះ មាន ១០១ ១១៤១ មាន សំខា ស៊ីសេសសភាការសំនៃ ១៤៦ fonylgruppen.

e in la tre la gravitação de maior i nida incluir inc

Geht man dabei von einem Chinazolin-6-sulfonamid der Formel IV aus, worin Z die angegebene Bedeutung hat und beide Reste Y für Gruppen Y₁stehen, bildet sich intermediär ein Chinazolin-6-sulfonamid der Formel IV, worin einer der Reste Y, vorzugsweise derjenige in 4-Stellung, bereits durch die Aminogruppe ersetzt ist und welches dann erfindungsgemäss weiterreagiert.

Die Umsetzung erfolgt in Ublicher, insbesondere aus der Literatur für analoge Reaktionen bekannter, Weise erare obtaining that the godern with Control of the godern forderlichenfalls in Gegenwart eines unter den Reaktions-bedingungen inerten Lösungsmittels, wie eines niederen Alka-They will be under a common of a contract to the contract of nols, z.B. von Methanol oder Aethanol, eines vorzugsweise 는 1980년 1982년 1월 1984년 1월 19 niederen aliphatischen, Ketons, z.B. von Aceton oder Methyli projekti ka ki iz parjagana iz abili nazi kalbi ili ili bili bila ka ka Tala äthylketon, oder eines, vorzugsweise niederen aliphatischen you return his as confidence of a material of the oder vor allem cycloaliphatischen Aethers, z.B. von Dioxan, หลายของเราะ อาทาราชหลัง ของเหลือได้เกียดว่า เป็น - โด้ง ปี นี้นั้น และ เป็น โด้ง โด้ง oder von Mischungen, dieser Lösungsmittel, aber auch von, vorzugsweise aromatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffen, z.B. von Benzol, Toluol oder eines Xylols, bei noror language and complete language of the complete and the first and challenge maler oder, insbesondere beim Austausch einer 4-ständigen icias daech The state of the s Gruppe, z.B. eines Chloratoms, Y erforderlichenfalls erhöhter REGISTER SEED STAND TOTAL SEED Temperatur.

Man kann aber auch so vorgehen, dass man eine Verbindung der Formel V bzw. Va

Subtractive to the contraction of the contraction o

그러운 것 글

problem nemática sel

oder ein Tautomeres und/oder Säureadditionssalz davon cyclisiert, worin Z und R die angegebenen Bedeutungen haben.

Die Cyclisierung kann in üblicher, insbesondere in aus der Chinazolin-Chemie bekannter, Weise erfolgen, ausgehend von Verbindungen der Formel V durch Addition der terminalen Amino- an die Nitrilgruppe und ausgehend von Verbindungen der Formel Va durch Addition der Anilino- an die Carbimino- gruppe der Formel C=NH mit nachfolgender Ammoniakabspaltung.

Die Umsetzung kann in üblicher Weise durchgeführt
werden, beispielsweise indem man die Verbindung der Formel v
bzw. Va trocken zur Schmelze oder gewünschtenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels, wie eines unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittels, wie eines hochsiedenden

i dun Callonadan néan letifologia

aromatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffes, z.B. von Toluol oder einem Xylol, oder einer tertiären, vorzugs-weise aromatischen oder aromatisch substituierten Stickstoffbase, z.B. von Chinolin, Dimethylanilin oder vor allem Pyridin, oder eines hochsiedenden Alkohols oder Aethers, z.B.

Diäthylenglykolmono- oder -dimethyläther, und/oder eines រីជាមេមកីរ៉ូនីនិងជាត្រាស់ស្រាស់ស ខេត្ត ខេត្ត ខេត្ត Kondensationsmittels, vorzugsweise einer starken Säure oder negamen na lizan 3b. Base, z.B. einer Mineralsäure, wie Schwefelsäure, Phosphorsäure oder vor allem einer Halogenwasserstoffsäure, letzterenfalls on the converse thirth gradual leads man arbitration to a first and vorzugsweise in alkanolischer Lösung z.B. von äthanolischer Salzsäure, oder eines Alkalimetallhydroxides oder alkoholates z.B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid oder, vorzugsweise niederen, -alkanolates, vorzugsweise auf 50-250°, vor allem auf 100-180° und vorteilhaft auf 140-150° erhitzt.

In erhaltenen 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazolinen kann man im Rahmen der Definition der Endstoffe Substituenten einführen, umwandeln und abspalten.

So kann man beispielsweise erhaltene Verbindungen, in denen Z einen S-unsubstituierten, durch ein Schwefeletom unterbrochenen Alkylenrest bedeutet, zu den entsprechenden Sulfoxiden (S-Monoxiden) oder Sulfonen (S,S-Dioxiden)
oxidieren.

Die Oxydation zu den Sulfoxyden oder Sulfonen kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden, z.B. durch Umsetzung mit einem S-Oxydationsmittel, wie Wasserstoffperoxyd, Persauren, insbesondere Peressigsaure, Perbenzoesauren oder Phthalmonopersäuren, die auch substituiert sein können, he francoid stable z.B. durch Halogenatome, 1-Chlorbenzotriazol, Chromsaure, - The Honomiakvitali Kaliumpermanganat, Hypohalogenite oder Salpetersäure, nitrose Gase u.dgl. oder elektrolytisch. Bei diesen Umsetzungen erhält man bei tieferen Temperaturen, insbesondere bei guthe eggs of the leaf of the contract of the co ter Kühlung, oder bei Verwendung von nur einem Moläquivalent des Oxydationsmittels die Sulfoxyde, während bei Erpayon and the feet of the contractor wärmen und/oder Verwendung von mindestens 2 Moläquivalenten des Oxydationsmittels die Sulfone erhalten werden. Die "我们一点看了相信,她一种"**是**整理的"的"这是的"有人,这是第二人们,还 Oxidation zu Sulfoxiden kann insbesondere auch durch Umsetzung mit 2,4,4,6-Tetrabromcyclohexadienon in einem äther haltigen Lösungsmittel, z.B. in Dioxan/Wasser oder Tetrahydrofuran, vorzugsweise in Gegenwart von Natriumacetat, bewirkt werden. Stable and makes that the world

erfolgen, z.B. wie bei der oben beschriebenen, zu den Dioxyden den führenden Oxydation.

o The

Ferner kann man erhaltene 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-បញ្ជាស់ស្រុកស្រី ស្រែក្រុង ស្រែក្រុង ស្រែក្រុង ស្រែក្រុង ស្រុក្ស ស្រែក្រុង ស្រែក្រុង ស្រុក្ស ស្រុក្ស ស្រុក្ស ស chinazoline in 7- oder insbesondere 8-Stellung kernsubsti-tuieren. So kann man erhaltene Verbindungen in üblicher ្រាស់ ខែ ខណ្ឌាលពីមានណ៍ ខណៈ ខណៈ សម្រាប់ សម្រាប់ ្នាប់ វាមាន ១០០០ សេវាជ Weise halogenieren, z.B. durch Umsetzung mit Brom oder Chlor, erfer in kolubil od od havnergrejdge erfejl och och och och by glubtil film vorteilhaft in Gegenwart eines Halogenierungskatalysators, Commission Contamination (Contamination) wie Eisen-III-bromid oder -chlorid, oder mit N-Chlorsuccinimid. g disconstabilità
 b di d'accent Andererseits kann man in erhaltenen Verbindungen, worin R mental di servici di di dalla di constitución del composito del constitución del constitución del constitución Halogen ist, dieses in Ublicher Weise, z.B. mit Wasseroperation, a gentleman property and a constraint of the second stoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie Palladium oder Raney-Nickel oder mittels Triathylzinnhydrid TO BE A CONTRACT OF THE SECOND entfernen. Des weiteren kann in erhaltenen Verbindungen in Ublicher Weise, z.B. mittels Trifluormethyljodid und Kupfer, Trifluormethyl R eingeführt werden. In ähnlicher Weise kann man in erhaltene Verbindungen Alkyl R einführen, z.B. mittels eines Alkylhalogenides in Gegenwart von Aluminiumchlorid.

Weiterhin kann man in erhaltene 2,4-Diamino-6sulfamoyl-chinazolinen den Rest Z modifizieren. So kann man erhaltene Verbindungen, die ein am Stickstoff gebundenes Wasserstoffatom aufweisen oder an einem Kettenkohlenstoffatom hydroxyliert sind, in Ublicher Weise, z.B. mittels eines

Alkylierungsmittels, z.B. eines Alkyljodides, N- bzw. 0alkylieren. Ferner kann man in Resten Z Hydroxylgruppen durch Compared Capter tracks are the compared to the most Umsetzung mit Halogenierungsmitteln, z.B. Thionylchlorid Site of the second administration of the second second oder Phosphortribromid, in Halogenatome überführen. In ក្នុង និង និង និង ខេត្តនេះ មានកំពុម ស្គម ស្គម ស erhaltenen Verbindungen, die an einem Kohlenstoffatom Z gal certain a carrier section of a contract of ein Halogenatom oder eine Hydroxylgruppe und an einem benach-我们被一定,只有一个一个大大,只有一点,一点上,一点一点,就有一点的**是这种**是一个一个是一个人,一个人就 barten Kohlenstoffatom mindestens ein Wasserstoffatom auf-Production of the Production of the Company of Manager Production of the Production weisen, kann man weiterhin durch übliche Abspaltung von . In the property of the contract of the state of the second of the seco Wasser oder Halogenwasserstoff eine Doppelbindung einführen. and the state of the property of the control of the state Ferner kann man Alkylenreste Z in üblicher Weise, z.B. durch May a secretar of a compared by the particles of a general bility of Umsetzung mit Wasserstoff, z.B. in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie Palladium, Platin oder Raney-ក្នុងស្រុកស្រាស់ ស្រុកស្រុក ស្រុកស្រុក ស្រុកស្រុក ស្រុកស្រុក ស្រុកស្រុក ស្រុកស្រុក ស្រុកស្រុក ស្រុកស្រុក ស្រុក Nickel, zu Alkylenresten Z reduzieren. The state of the contract of t

AND THE RESERVE OF THE PARTY OF

And the first of the second sec

509811/1148

Erhaltene S-Oxyde können zu den entsprechenden Sunsubstituierten Verbindungen der Formel I reduziert werden
z.B. mit einem Reduktionsmittel, wie einem Dileichtmetallhydrid, z.B. mit Natriumborhydrid, oder einem Leichtmetallhydrid wie Diboran oder einem Borhydrid-Aetherat, z.B. von
BH3-Tetrahydrofuran, oder vor allem Dichlorboran, oder z.B.
mit Acetylchlorid, Sulfiten oder Jodwasserstoffsäure, oder
imsbesondere mit Triphenylphosphin.

Bei den vorstehenden Reduktionen ist gegebenenfalls darauf zu achten, dass weitere reduzierbare Gruppen nicht angegriffen werden. So ist insbesondere bei der Reduktion darauf zu achten, dass die 6-Sulfamoylgruppe nicht angegriffen wird.

Die genannten Reaktionen werden in üblicher Weise in An- oder Abwesenheit von Verdünnungs-, Kondensations- und/oder katalytischen Mitteln, bei erniedrigter, gewöhnlicher oder erhöhter Temperatur, gegebenenfalls im geschlossenen Gefäss durchgeführt. Falls zweckmässig, wird in grosser Verdünnung gearbeitet (Verdünnungsprinzip).

Je nach den Verfahrensbedingungen und Ausgangsstoffen erhält man die Endstoffe in freier Form oder in der ebenalls in der Erfindung inbegriffenen Form ihrer Saureadditi-

onssalze. So können beispielsweise basische, neutrale oder gemischte Salze, gegebenenfalls auch Hemi-, Mono-, Sesquioder Polyhydrate davon erhalten werden. Die Säureadditionsow louist midwebsiness to see salze der neuen Verbindungen können in an sich bekannter Wei-The second of the confidence of the second se in die freie Verbindung übergeführt werden, z.B. mit basischen Mitteln, wie Alkalien oder Ionenaustauschern. Ander-Translation of the control of the co seits können die erhaltenen freien Basen mit organischen oder The Residence of the company of the contract o anorganischen Säuren Salze bilden. Zur Herstellung von Säure ្រុកស៊ីជួនប្រជាពល់ នៅជាដែលប្រធាននៅទៅ additionssalzen werden insbesondere solche Säuren verwendet, die zur Bildung von therapeutisch verwendbaren Salzen geeig-មច្ចាស់ស្គ្រាស់ ប្រើប្រណ្ឌាល ប្រើប្រាស់ ស្គ្រាស់ ស្គ្រាស់ ស្គ្រាស់ ស្គ្រាស់ ស្គ្រាស់ ស្គ្រាស់ ស្គ្រាស់ ស្គ្រាស net sind. Als solche Säuren seien beispielsweise genannt: Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäuren, Phosphorsäuren, Salpetersäure, Perchlorsäure, aliphatische, alicyclische, Still marinetic all the state of the same will aromatische oder heterocyclische Carbon- oder Sulfonsäuren, wie Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol, Milch-, Aepfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Malein-, Hydroxymaleinoder Brenztraubensäure; Phenylessig-, Benzoe-, p-Aminobenzoe-, Anthranil-, p-Hydroxybenzoe-, Salicyl- oder p-Aminosalicylsäure, Embonsäure, Methansulfon-, Aethansulfon-, Hydroxyäthansulfon-, Aethylensulfonsäure; Halogenbenzolsulfon-, Toluolsulfon-, Naphthalinsulfonsäure oder Sulfanilsäure; Methionin, Trypthophan, Lysin oder Arginin.

ORIGINAL INSPECTED

\$ "身"的是"有事"的最后的

Diese oder andere Salze der neuen Verbindungen, wie z.B. die Pikrate, können auch zur Reinigung der erhaltenen freien Basen dienen, indem man die freien Basen in Salze überführt, diese abtrennt und aus den Salzen wiederum die Basen freimacht. Infolge der engen Beziehungen zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze sind im Vorausgegangenen und nachfolgend unter den freien Verbindungen sinn- und zweckmässig, gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze zu verstehen.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen eines Verfahrens, bei denen man ein Verfahren auf irgendeiner Stufe abbricht oder bei denen man von einer auf irgendeiner Stufe als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung
ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt, oder einen
Ausgangsstoff unter den Reaktionsbedingungen bildet oder gegebenenfalls in Form eines Salzes und/oder Racemates oder
optischen Antipoden verwendet.

So kann man beispielsweise anstatt eine Verbindung der Formel V bzw. Va zu cyclisieren auch von einem entsprechenden o-Aminobenzonitril der Formel Vb

我们的一点,这都是这一点发生的。 对人

oder einem Salz davon ausgehen, worin Z und R die angegebenen Bedeutungen haben, und dieses mit Guanidin oder einem seiner Säureadditionssalze, z.B. seinem Carbonat, oder einem geeigneten Formamidin, wie einem Halogenformamidin, oder einem seiner Säureadditionssalze, z.B. mit Chlorformamidin-Hydrochlorid, umsetzen. Dabei bildet sich intermediär eine Verbindung der Formel V bzw. Va, welche dann erfindungsgemäss cyklisiert.

Je nach der Zahl der asymmetrischen C-Atome und der Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen können die neuen Verbindungen als Racematgemische, als Racemate oder als optische Antipoden vorliegen.

Racematgemische können auf Grund der physikalischchemischen Unterschiede der Bestandteile in bekannter Weise in die reinen Racemate aufgetrennt werden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation.

Reine Racemate lassen sich nach bekannten Methoden, beispielsweise durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, mit Hilfe von Mikroorganismen, oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Sal-

ze bildenden optisch aktiven Säure und Trennung der auf diese Weise erhaltenen Salze, z.B. auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeiten, in die Diastereomeren, aus denen die Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können, zerlegen. Besonders gebräuchliche optisch aktive Sauren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsaure, Di-o-Toluylweinsäure, Aepfelsäure, Mandelsäure, Campersulfonsäure Control Salver Shitter in oder Chinasaure. Vorteilhaft isoliert man den wirksameren der beiden Antipoden.

Erfindungsgemäss kann man aber auch die Endproduk-The track of the state of the s te in Form der reinen Racemate bzw. optischen Antipoden erhalten, indem man ein oder mehrere asymmetrische C-Atome ent-2 P. T. T. B. C. B. Mariagon of the application of the haltende Ausgangsstoffe in Form der reinen Racemate bzw. op-Carrier to III for a call the to be the first of the tischen Antipoden einsetzt.

Zweckmassig verwendet man für die Durchführung der erfindungsgemässen Reaktionen solche Ausgangsstoffe, die zu den eingangs besonders hervorgehobenen Endstoffen führen.

Die Ausgangsstoffe sind bekannt oder können, falls sie neu sind, nach an sich bekannten Methoden erhalten wer-A COMPANIE OF THE PROPERTY OF THE PROPERTY OF THE den. Neue Ausgangsstoffe bilden ebenfalls einen Gegenstand der Erfindung. Constitute of the Constitution of the Constitu

> Neue Ausgangsstoffe der Formel II können beispielsand the second of the control of the

i na 🕡 ni katamay

weise erhalten werden, indem man in 2,4-Diamino-chinazolin-6-sulfonsäure die Hydroxylgruppe in tiblicher, z.B. in der für die Herstellung des Sulfochlorides bekannten, Weise gegen die gewünschte Gruppe X austauscht.

Neue Ausgangsstoffe der Formel IV, worin einer der Reste Y die Aminogruppe bedeutet, können beispielsweise erhalten werden, indem man entweder ein entsprechendes 6-Sulfamoy1-2,4-Y₁-chinazolin in der Ublichen Weise, z.B. in der ារ៉ាន់ ដែល សម្រើបទទី២០១៣១៥ មានមាន ប្រវរិស für die Umsetzung von Verbindungen der Formel IV beschriebenen, Weise mit Ammoniak umsetzt oder indem man eine geeignetes funktionelles Derivat, z.B. das Chlorid, einer 2,4-Y-Chi-The Court of the Court of the State of the こんさけい みいだい とうげん nazolin-6-sulfonsäure in Ublicher, z.B. in der für die Umsetzung von Verbindungen der Formeln II und III beschriebe-్రార్ట్ కా కూడ్రా కా కార్డ్ కాక్ ఉన్నాయి. అనే లోకా కార్డ్ కా * * nen Weise mit einem Amin der Formel III umsetzt.

Ausgangsstoffe der Formel V bzw. Va können beispielsweise erhalten werden, indem man eine Verbindung der
Formel Vb mit Guanidin oder einem Salz davon, z.B. seinem Carbonat bzw. einem geeigneten Formamidin, wie einem Halogenformamidin, oder einem Salz davon, z.B. ChloroformamidinHydrochlorid, in Ublicher, z.B. in der für die Umsetzung
von Verbindungen der Formel Vb angegeben, Weise umsetzt.

Die erfindungsgemässen 2,4-Diamino-6-sulfamoylchinazoline und ihre Salze können z.B. zur Herstellung

von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden, welche eine wirksame Menge der Aktivsubstanz oder im Gemisch mit anorganischen oder festen oder flüssigen, pharmazeutisch ' verwendbaren Tragerstoffen enthalten, die sich zur enteralen, parenteralen oder topischen Verabreichung eignen. Vorzugsweise verwendet man Tabletten oder Gelatinekapseln, welche den Wirk stoff zusammen mit Verdünnungsmitteln, z.B. Laktose, Dextrose, Sukrose, Mannitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Glycin, und Schmiermitteln, z.B. Kieselerde, Talk, Stearinsaure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyathylenglykol, aufweisen; Tabletten enthalten ebenfalls Bindemittel, 🗽 B. Magnesiumaluminiumsililæt, Stärken, wie Mais-, Weizen-, Reisoder Pfeilwurzstärke, Gelatine, Traganth, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und, wenn erwünscht, Sprengmittel, z.B. Stärken, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, Enzyme der Bindemittel und/ oder Brausemischungen, oder Adsorptionsmittel, Farbstoffe, Geschmackstoffe und Süssmittel. Injizierbare Präparate sind vorzugsweise isotonische wässerige Lösungen oder Suspensionen, Suppositorien oder Salben in erster Linie Fettemulsionen oder -suspensionen. Die pharmakologischen Präparate können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe, z.B. Konservier-, Stabilisier-, Netz- und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Druckes und/oder Puffer enthalten. Die vorliegenden pharmazeutischen Präparate, die, wenn erwünscht, weitere pharmakologisch wertvolle Stoffe enthalten können, werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier- oder Dragierverfahren, hergestellt und enthalten von etwa 0,1% bis etwa 75%, insbesondere von etwa 1% bis etwa 50% des Aktivstoffes.

Die folgenden Beispiele dienen zur Illustration der Erfindung. Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

The state of the control of the cont

interpolation that of the bound of the polatic continues of the last problem.

ាននេះ ប្រធាន ស៊ីស្តី ខេត្តស៊ីស៊ី (ធ្វើសេសស្ថិត ស មានធរណីនេះ ស៊ីស្តែងមានស្តេចស្ថិតិស្នាប់ និងស្វែងមែនស្ថិត្តិស្

g in the life in a climated and in a continue of the continue

្នាក់ ការប្រជាជាធិប្រធានការស្រែក បានស្ថិត្តិការបានប្រធានការសាលា បានសម្រាស់ បានប្រជាជាធិប្បធានប្រធានប្រធានប្រធា

า เดา (ค.เคา 1) - เรื่ากาเอโก สามห**มัดอย่อ**ยแก่งมัดหากร

rend archideni, bevonguitiol, all, atith e eas cliff liking ere

The contract of the section of the contract of

i olik likirili. Liha ili li ili kalegishti tahi pitismbiambi mimippevok iske kebej

Fig. 18 (1985) Mary 12 Forest Company of the contract of the c

is 0°00 and beduse $ext{Beispiel}^{1} ext{i}^{ ext{is}}$

with the cheirs I'm bring the here to

25,8 g (0,07 Mol) 2,4-Diamino-6-chlorsulfonyl-chinazolin-sulfat werden in einem Gemisch von 200 ml Wasser und
50 ml Aethanol suspendiert. Diese Suspension wird bei Raumtemperatur mit 19 g (0,22 Mol) Piperidin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend auf dem Wasserbad 30 Minuten auf 80°C geheizt. Das Reaktionsgemisch wird heiss
filtriert und das Filtrat eingeengt. Aus dem Rückstand kristallisiert nach dem Abkühlen das 2,4-Diamino-6-piperidinosulfonyl-chinazolin-monohydrat vom F. 265-270°C (Zers.)

Nach Umkristallisieren aus Aethanol-Wasser schmilzt das Produkt bei 275-276°C (Zers.)

า ได้ การเป็นสารครรม ครั้ง สีเด็น ครั้งสามารถให้กระบาง และโดนสามาร

-Libers to how proveded Beispiel 2

The second of th

12,9 g (0,035 Mol) 2,4-Diamino-6-chlorsulfonyl-chinazolin-sulfat werden in einem Gemisch von 100 ml Wasser und 50 ml Aethanol suspendiert. Die Suspension wird bei Raumtemperatur mit 15,6 g (0,22 Mol) Pyrrolidin versetzt

und anschliessend 15 Minuten auf dem Wasserbad auf 80°C erhitzt. Das heisse Reaktionsgemisch wird filtriert und eingeengt. Nach dem Abkühlen fällt das 2,4-Diamino-6-pyrrolidinosulfonyl-chinazolin vom F. 308-311°C (Zers.) aus.

Umkristallisieren aus Dimethylformamid-Wasser erhöht den Schmelzpunkt auf 311-312°C (Zers.).

្មាត្ត បានប្រជាជាធិប្រាស់ ស្ត្រី មានស្នាត់ ស្ត្រី បានស្ត្រីស្ថិត្តិស្ថាស់ ដើម្បីសេខសាស្ត្រី និងសេខសាស្ត្រី ស្

CHEST TO TENEVISION OF COLUMN STORES OF CHARGE ALLERS

Beispiel 3

6,45 g (0,018 Mol) 2,4-Diamino-6-chlorsulfonyl-chinazolin-sulfat werden in einem Gemisch von 50 ml Wasser und 20 ml Aethanol suspendiert. Die Suspension wird bei Raumtemperatur mit 8,6 g (0,1 Mol) Morpholin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten auf dem Wasserbad auf 80°C geheizt. Dabei entsteht zuerst eine klare Lösung und anschliessend fällt das 2,4-Diamino-6-morpholinosulfonyl-chinazolinmonohydrat kristallin aus.

Es schmilzt nach Umkristallisieren aus Dimethylformamid-Wasser bei 222-223°C (Zers.)

or the control of the property of the control of th

a wird heise filtriert und des

The desired Beispiels 4 and the last the contract of

12,9 g (0,035 Mol) 2,4-Diamino-6-chlorsulfonyl-chinazolin-sulfat werden in einem Gemisch von 100 ml Wasser und 50 ml Aethanol suspendiert. Die Suspension wird bei Raumtemperatur mit 21,6 g (0,22 Mol) Hexamethylenimin versetzt und anschliessend 15 Minuten auf dem Wasserbad auf 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird heiss filtriert und das Filtrat eingeengt. Beim Abkühlen fällt das 2,4-Diamino-6-hexahydroazepinosulfonyl-chinazolin vom F. 260-265°C (Zers.) aus.

ការប្រទេស នេះក្នុងស្រីប្រជាជនក្នុងស្ថិត និងការប្រជាជន (សេនី ១០១៦) ១០១៩ ១៩១៩ សក្ខានិ ដើម្បី

Umkristallisieren aus Dimethylformamid-Wasser erhöht den Schmelzpunkt auf 273-274°C°(Zers.)

is also than 1975 is closed to the Arigan edition factor of his bit is a sprit

12,9g (0,035 Mol) 2,4-Diamino-6-chlorsulfonyl-chinazolin-sulfat werden in einem Gemisch von 100 ml Wasser und 50 ml Aethanol suspendiert. Die Suspension wird bei Raumtemperatur mit 22 g (0,22 Mol) N-Methylpiperazin versetzt und anschliessend 30 Minuten auf dem Wasserbad auf 80°C er-

AND CONTRACTOR OF THE STATE OF STATE OF CONTRACTOR OF THE STATE OF THE

wärmt. Das Reaktionsgemisch wird heiss filtriert und das Filtrat eingeengt. Aus dem Rückstand kristallisiert nach Stehen über Nacht das 2,4-Diamino-6-(4-methylpiperazino-sulfonyl)-chinazolin vom F. 280-283°CE(Zers.) aus.

Produkt vom F.289-290°C (Zers.): Amagina Lidalana

Beispiel 6

ord Court of Department of the least

) 9 8,12 tim var.

6 g (0,02 Mol) 4-Amino-2-chlor-6-piperidinosulfonylchinazolin werden in 150 ml äthanolischem Ammoniak suspendiert und im Bombenrohr 5 Stunden auf 160°C geheizt.

Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch eingeengt und das mausgefallene 2,4-Diamino-6-Piperidino-sulfonylchinazolin von Smp 273-275° (aus Aethanol/Wasser; Zers.) abgenutscht.

Das als Ausgangsmaterial beschriebene 4-Amino-2-chlor-6piperidinosulfonylchinazolin wird wie folgt hergestellt:

13 g (0,05 Mol) 6-Chlorsulfonyl-2,4-dihydroxychinazolin werden in 50 ml Aethanol und 50 ml Wasser suspendiert. Die Suspension wird mit 19 g (0,22 Mol) Piperidin versetzt und dann 30 Minuten auf 80°C geheizt. Nach dem Abkühlen wird mit 2N Salzsäure angesäuert und das äusgefallene 2,4-Dihydroxy-6-piperidinosulfonylchinazolin abgenutscht.

1000年10月度

2441959

8 g 2,4-Dihydroxy-5-piperidinosulfonylchinazolin werden in
50 ml Phosphoroxychlorid und 10 g Phosphorpentachlorid
suspendiert. Die Suspension wird 3 h Rückfluss erhitzt.

Das Reaktionsgemisch wird anschliessend im Vakuum zur
Trockne eingedampft, mit Eis versetzt und 1 Stunde stehen
gelassen. Die wässrige Suspension wird mit Methylenchlorid
extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat
getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Der Rückstand wird unter Eiskühlung mit 100 ml äthanolischem Ammoniak versetzt und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Hälfte eingeengt und mit 100 ml Wasser versetzt. Das ausgefallene 4-Amino-2-chlor-6-piperidinosulfonylchinazolin wird abgenutscht. Es kann ohne weitere Reinigung für die vorstehend beschriebene Umsetzung verwendet werden.

Beispiel 7

A CARLOS COMPLETE SERVICE CONTROL

The first was a section which his was

In gleicher Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man durch Umsetzung von 12,9 g (0,035 Mol) 2,4-Diamino-6-chlor-sulfonylchinazolinsulfat und 35 g (0,2 Mol) 4-Benzylpiperidin das 6-(4-Benzylpiperidinosulfonyl)-2,4-diaminochinazolin vom Smp. > 300°.

room Mills rate was a second to the like

vala a la formi en imagenta i la la Callia Maña codo silea da C

and the artification of the same office are still as the same of the same of the same of the same and the same

Beispiel 8

In gleicher Weise wie im Beispiel 1 beschrieben erhalt man durch Umsetzung von 12,9 g (0,035 Mol) 2,4-Diamino-6-chlor-sulfonylchinazolinsulfat und 20 g (0,2 Mol) 4-Methylpiperidin dæ 2,4-Diamino-6-(4-methylpiperidinosulfonyl)-chinazolin vom Smp. 250-251°.

Figure 1 to the first of the first of the state of the first of the fi

Beispiel 9

12,9 g (0,035 Mo1) 2,4-Diamino-6-chlorsulfonylchinazolin sulfat werden in einem Gemisch von 100 ml Wasser und 50 ml
Aethanol suspendiert. Die Suspension wird bei Raumtemperatur
mit 20,6 g (0,2 Mo1) Thiomorpholin versetzt und dann
30 Minuten auf 80°C geheizt. Das in der Kälte ausgefallene
Produkt wird mit wässriger Salzsäure in das Hydrochlorid des
2,4-Diamino-6-thiomorpholinosulfonyl-chinazolins überführt.
Es schmilzt bei 316-318° (Zers.).

<u>Beispiel 10</u> គួនក្រសួងស្រុក ស្រុក នៅមណ្ឌន ស្រី នៅក្នុងគណៈ នោះ សុវិស ១៩៤១ម៉ោងស្រីការ៉ាងស្នែ សុវិ

12,9 g (0,035 Mo1) 2,4-Diamino-6-chlorsulfonylchinazolin-sulfat werden in einem Gemisch von 100 ml Wasser und 50 ml

Aethanol suspendiert. Die Suspension wird bei Raumtemperatur mit 26,4 g (0,2 Mo1) 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin versetzt und dann 15 Minuten auf 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen fällt das 2,4-Diamino-6-[2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolino)-sulfonyl]-chinazolin aus, Smp. 272-273° nach Umkristallisieren aus Dimethylamid/Wasser; (Zers.).

509811/1148

"分别""是我的证券"

Fir wasgefallene 2,4-Diamino-6-

TETALL

1 1

Vicerunegos milossako-Tr**Beispiel 11**

6 g (0,02 Mo1) 2,4-Diamino-6-chlorsulfonylchinazolin-hydrochlorid werden in 50 ml Aethanol suspendiert. Die Suspension wird bei Raumtemperatur mit 2 g (0,02 Mol) 2-Methylpiperidin und 5 ml Triäthylamin versetzt und dann 30 Minuten auf 80°C geheizt. Das Reaktionsgemisch wird zur Hälfte eingeengt und mit 50 ml Wasser versetzt. Es fällt das 2,4-Diamino-6-(2-methylpiperidinosulfonyl)-chinazolin vom Smp. 268-270° aus, welches aus Aethanol-Wasser umkristallisiert wird, Smp. 282-283°

Beispiel 12

In gleicher Weise wie im Beispiel 11 beschrieben werden 6 g (0,02 Mol) 2,4-Diamino-6-chlorsulfonyl-chinazolinhydro-chlorid, 2,5 g (0,02 Mol) 3-Azabicyclo[3,2,2]-nonan und 5 ml Triäthylamin umgesetzt. Man erhält das 6-[3-(3-Azabicyclo [3,2,2]-nonanyl)-sulfonyl]-2,4-diaminochinazolin oder auch 6-(3,6-Aethano-hexahydroazepinosulfonyl-2,4-diaminochinazolin vom Smp. 291-292° (Zers.).

results a surjustive of b and the b and b . Beispiel f 13

Notice are contigued in the engage of the engage of its I died on the

6 g (0,02 Mol) 2,4-Diamino-6-chlorsulfonylchinazolinhydrochlorid werden in 50 ml Aethanol suspendiert. Die Suspension wird bei Raumtemperatur mit 1,9 g (0,02 Mol) 3,5Dimethylpyrazol und 5 ml Triäthylamin versetzt und dann
30 Minuten auf 80°C geheizt. Nach dem Abkühlen werden 50 ml
509811/1148

Wasser zugegeben und das ausgefallene 2,4-Diamino-6[1-(3,5-dimethyl)-pyrazol-sulfonyl]-chinazolin abgenutscht.

Nach Umkristallisieren aus Aethanol-Wasser schmilzt das Produkt bei 279-280° (Zers.).

V = V V = 0.88

fit to the second with the ju

Beispiel 14^C bar making

time mercompa bed to be a

可能性数据 网络维斯特 美国人名

6 g (0,02 Mol) 2,4-Diamino-6-chlorsulfonylchinazolin-hydro-chlorid werden in 50 ml Aethanol suspendiert. Die Suspension wird bei Raumtemperatur mit 1,4 g (0,02 Mol) Pyrazol und 5 ml Triäthylamin versetzt und dann 30 Minuten auf 80°C geheizt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit 50 ml Wasser versetzt. Es fällt das 2,4-Diamino-6-(1-pyrazolsulfonyl)-chinazolin vom Smp. 290-292° (aus Aethanol/Wasser; Zers.) an.

Beispiel 15

6 g (0,02 Mol) 2,4-Diamino-6-chlorsulfonylchinazolin-hydro-chlorid werden in 50 ml Aethanol suspendiert. Die Suspension wird bei Raumtemperatur mit 2 g (0,02 Mol) 4-Hydroxypiperidin und 5 ml Triäthylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann 30 Minuten auf 80°C geheizt. Nach dem Abkühlen werden 50 ml Wasser zugegeben und das ausgefallene 2,4-Diamino-6-(4-hydroxypiperidinosulfonyl)-chinazolin abgenutscht.

Nach Umkristallisieren aus Aethanol-Wasser schmilzt das Produkt bei 250-251° (Zers.).

ibyil werden in 200 ml kons. Beispiel 16

Ofe isa i wiw releaseed teleco

tigg to be a consistent of the constitution of

្នា (ស. 🕶 🕶 🕶 ប្រធានាយាយ 👉 និងជាតិគឺ 12,9 g (0,035 Mo1) 2,4-Diamino-6-chlorsulfonylchinazoline the contribution of a feet contribution sulfat werden in einem Gemisch von 100 ml Wasser und 50 ml out to be all balt of the size Aethanol suspendiert. Die Suspension wird bei Raumtemperatur , ఓ శ్రీకృష్ణమైకీనికించ్నులో mit 22,6 g (0,2 Mol) Heptamethylenimin versetzt und dann nd carbour des des 15 Minuten auf dem Wasserbad auf 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird heiss filtriert, auf das halbe Volumen eingeengt und abgekühlt. Das ausgefallene 2,4- Diamino-6octahydroazocinosulfonyl-chinazolin schmilzt bei 263-265°C. Umkristallisieren aus Methanol-Wasser erhöht den Smp. auf The responding to the following

is a house of WBeispiel 17

5,3 g (0,02 Mo1) 2-Amino-5-piperidinosulfonyl-benzonitril werden mit 2,0 g (0,011 Mol) Guanidincarbonat in 50 ml Diäthylenglykolmonomethyläther suspendiert. Die Suspension wird 90 Minuten auf 180°C geheizt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Aether verdunnt und das ausgefallene 2,4-Diamino-6-piperidinosulfonyl-chinazolin abgenutscht, All warm town to the out the stolen

ida topono, trint dimini Milorei Nach Umkristallisieren aus Aethanol-Wasser schmilzt das Produkt bei 273-274° (Zers.).

Das als Ausgangsmaterial beschriebene 2-Amino-5-piperidinosulfonylbenzonitril wird wie folgt hergestellt:

in at it is the work of the co

S 18 18 3 W

医牙孔 医抗角状体 网络一种

15,2 g 5-Amino-2-chlorbenzonitril werden in 200 ml konz. Salzsäure suspendiert. Zu dieser Suspension wird bei 0°C eine Lösung von 7,6 g Natriumnitrit in 12 ml Wasser zugetropft. Nach 30 Minuten Rühren bei 0°C wird die Reaktionslösung in 110 ml mit Schwefeldioxid gesättigten Eisessig, der noch 4 g Kupfer(II)-chlorid und 3 ml Tetrachlorkohlenstoff enthält, gegeben.

Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das ausgefallene 2-Chlor-5-chlorsulfonylbenzo-nitril abgenutscht.

12 g 2-Chlor-5-chlorsulfonylbenzonitril werden in 50 ml
Wasser und 50 ml Aethanol suspendiert und bei Raumtemperatur
mit 25 ml Piperidin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird
30 Minuten auf 80°C erhitzt und dann auf die Hälfte eingeengt. Nach dem Abkühlen fällt das 2-Chlor-5-piperidinosulfonylbenzonitril aus.

5 g.2-Chlor-5-piperidinosulfonylbenzonitril werden zusammen mit 80 ml äthanolischem Ammoniak 3 Stunden im Bombenrohr auf 160°C geheizt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt. Es fällt das 2-Amino-5-piperidinosulfonylbenzonitril an, das ohne weitere Reinigung für die vorbeschriebene Umsetzung verwendet werden kann.

aught of the first out them the proceeds of the Confidence that the terms of the confidence of the con

Beispiel 18

row office medabadasan Shidas was in

35 g (0,1 Mol) 6-Chlorsulfonyl-2,4-diamino-8-methoxy-chinazolin-hydrochlorid werden in einem Gemisch von 600 ml Wasser und 300 ml Aethanol suspendiert. Die Suspension wird mit 47 g (0,55 Mol) Piperidin versetzt und dann 45 Minuten auf 80°C geheizt. Anschliessend wird heiss filtriert und das Filtrat auf die Hälfte eingeengt. Nach dem Abkühlen fällt das 2,4-Diamino-8-methoxy-6-piperidinosulf onyl-chinazolin aus.

Nach Umkristallisieren aus Aethanol schmilzt das Produkt bei 290°C (Zers.).

Das als Ausgangsstoff verwendete 6-Chlorsulfony1-2,4- diamino-8-methoxychinazolin-hydrochlorid wird wie folgt hergestellt.

28,6 g 8-Methoxy-2,4,6-triaminochinazolin werden in 220 ml konz. Salzsäure suspendiert. Zu dieser Suspension wird bei 0°C eine Lösung von 8,5 g Natriumnitrit in 14 ml Wasser getropft. Nach 30 Minuten Rühren bei 0°C wird die Reaktions- lösung in 120 ml mit Schwefeldioxid gesättigten Eisessig, der noch 4 g Kupfer(II)-chlorid und 3 ml Tetrachlorkohlenstoff enthält, gegeben.

Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das ausgefallene 6-Chlorsulfony1-2,4-diamino-8-methoxychinazolinhydrochlorid abgenutscht und ohne Reinigung weiterverarbeitet.

Trum Tulion: 21 - 190 in 2

Service Continues of the Service

Beispiel 19

2.11

In gleicher Weise wie im Beispiel 18 beschrieben erhält man durch Umsetzung von 40 g (0,12 Mol) 6-Chlorsulfonyl-2,4-diamino-8-methoxy-chinazolin-hydrochlorid und 68 g (0,8 Mol) Morpholin das 2,4-Diamino-8-methoxy-6-morpholinosulfonylchinazolin vom Smp. 310-312° (aus Methanol; Zers.).

to das Pilitero (1) in the 10

The adolese of the transfer

Beispiel 20

Tabletten enthaltend 10 mg Wirkstoff konnen z.B. in folgender Zusammensetzung hergestellt werden:

Zusammensetzung

2,4-Diamino-6-piperidinosulfonyl-chinazolin 7 10,0 mg
Weizenstärke 229,5 mg
Milchzucker 50,0 mg
Kolloidale Kieselsäure 10000 mg
Talk 10000 mg
Magnesiumstearat 10000 mg
Magnes

. A Committee of the C

ក្នុង ប្រជាជាជាក្រុងនាងសមានក្រុម ប្រើប្រាស់ ប្រធានក្រុម ស្រុក សមានក្រុម ប្រជាជាក្រុម ប្រជាជាក្រុម ប្រើប្រាស់ ប

2441959

i. e sekundäre Aminogruppe austauseke: :ehoürqanstnetsq

tim movah siasanohustuserust

DR. ERLEND DINNÉ PATENTANWALT 28 BREMEN UHLANDSTRASSE 25

1. Verfahren zur Herstellung neuer 2,4-Diamino-6Sulfamoyl-chinazoline der allgemeinen Formel

worin Z einen gegebenenfalls substituierten, gegebenenfalls durch bis zu zwei Heteroatome unterbrochenen Alkylen- oder einfach ungesättigten Alkenylenrest mit 4-7 Kettengliedern oder gegebenenfalls durch bis zu zwei Stickstoffatome unterbrochenen zweifach ungesättigten Alkenylenrest mit 4-6 Kettengliedern bedeutet und R Alkyl, Trifluormethyl, Alköxy, Halogen oder Wasserstoff bedeutet, in freier Form oder in Form ihrer Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) ein 2,4-Diamino-6-sulfonyl-chinazolin der allgemeinen Formel II

was to be bod out gud are con-

edulare, who receive the problem is a reserve

509811/1148

worin X₁ einen gegen eine sekundäre Aminogruppe austauschbaren Rest bedeutet, oder ein Säureadditionssalz davon mit einem Amin der allgemeinen Formel III



are , n leb palliona, in A

umsetzt, wobei R und Z die angegebenen Bedeutungen haben, oder

b) ein cyclisches Chinazolin-6-sulfonamid der allgemeinen Formel IV

worin mindestens einer der Reste Y einen gegen die Aminogruppe austauschbaren Rest Yi und der andere gegebenenfalls die
Aminogruppe bedeutet und Z und R die angegeben Bedeutungen haben;
mit Ammoniak oder einem seiner Salze oder einem AmmoniakDonator umsetzt oder

c) eine Verbindung der Formel V bzw. Va

(4)

cor Anspellel

 $\{ \mathbb{T}^{7} \}$

(Va)

oder ein Tautomercs und/oder Säureadditionssalz davon cyclisiert, worin Z und R die angegebenen Bedeutungen haben und, wenn erwünscht, in erhaltenen Verbindungen im Rahmen der Definition der Endstoffe Substituenten einführt, umwandelt oder abspaltet und/oder ein erhaltenes Racematgemisch in die Racemate auftrennt und/oder ein erhaltenes Racemat in die optischen Antipoden aufspaltet und/oder ein erhaltenes Salz in die freie Base oder eine erhaltene freie Base in eines ihrer Salze überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man von Ausgangsstoffen der Formeln II oder IV ausgeht, worin X₁ oder Y₁ eine mit einer anorganischen Säure veresterte Hydroxylgruppe bedeutet.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man von Ausgangsstoffen der Formeln II oder IV ausgeht, worin \mathbf{X}_1 oder \mathbf{Y}_1 eine mit einer Halogenwasserstoffsäure veresterte Hydroxylgruppe bedeutet.

- 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Verfahren auf irgendeiner Stufe abbricht oder von einer auf irgendeiner Stufe als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoffe unter den Reaktionsbedingungen bildet oder gegebenenfalls in Form eines Salzes und/oder Racemates oder optischen Antipoden verwendet.
- 5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 4, dadurch gekennzeichnet, dass man von einem entsprechenden o-Amino- benzonitril der Formel Vb

oder einem Salz davon ausgeht, worin Z und R die angegebenen Bedeutungen haben, und dieses mit Guanidin oder einem seiner

BAD ORIGINAL

and the first of the first first first

Saurcadditionssalze oder einem gecigneten Formamidin oder einem seiner Saurcadditionssalze umsetzt und die intermediar gebildete Verbindung der Formel V bzw. Va cyclisiert.

- 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen, worin Zeinen S-unsubstituierten, durch ein Schwefelatom unterbrochenen Alkylen- oder einfach ungesättigten Alkenylenrest bedeutet, zu den entsprechenden Sulfoxiden oder Sulfonen oxidiert.
- 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline, worin Z einen gegebenenfalls substituierten und/oder gegebenenfalls durch ein Heteroatom unterbrochenen Alkylenrest mit 4-7 Kettengliedern bedeutet und R Wasserstoff bedeutet, herstellt.
- 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,4-Diamino-sulfamoyl-china-zoline der Formel I, worin Z einen gegebenenfalls durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochenen Niederalkylen- oder einfach ungesättigten Niederalkenylenrest mit 4-7 Gliedern oder einen ggf. durch bis zu zwei Stickstoffatome unterbrochenen zweifach ungesättigten Niederalkenylenrest mit

4-6 Kettengliedern bedeutet, wober de Reste Zaauch durch NiederNiederalkyl, durch gegebenenfalls im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Phenylniederalkyl, an Kohlenstoffatomen durch Hydroxy, Halogen, und/oder
Niederalkoxy, an zwei verschiedenen,
gesättigten Kohlenstoffatomen durch Methano oder Λethano, an
zwei benachbarten ungesättigten Kohlenstoffatomen durch
einen gegebenenfalls wie vorstehend für Phenylniederalkylreste angegeben substituierten 1,4-Buta-1,3-dienylenrest, an
gesättigten Stickstoffatomen durch Hydroxyniederalkyl substituiert und/oder S-mono- oder S,S-dioxydiert sein können, und R Niederalkyl, Trifluormethyl, Niederalkoxy, Halogen oder Wasserstoff bedeutet, herstellt.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-6, dadurche gekennzeichnet, dass man 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline der Formel I, worin Z einen gegebenenfalls durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochenen Niederalkylenrest mit 4-7 Kettengliedern bedeutet, der auch durch Niederalkyl oder durch gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Phenylniederalkyl substituiert und/oder S-mono- oder S,S-dioxidiert sein

BAD ORIGINAL

 $\gamma \sim 1/\pi / (24 + {\rm GH}_2 {\rm Ar})$ bedeutet, worth ${\rm Ar}$

kann, und R Wasserstoff bedeutet, herstellt. 3...

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline der Formel I, worin Z einen gegebenenfalls durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochenen und/oder durch Hydroxy, Methyl und/oder gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy (%) und/oder Chlor substituiertes Benzyl substituierten, und/oder an demSchwefelatom gegebenenfalls S-mono- oder S,S-dioxydierten Niederalkylen- oder gegebenenfalls benzokondensierten, 🕮 🤇 einfach ungesättigten Niederalkenylenrest mit 4-6 Kettengliedern oder einen zweifach ungesättigten, gegebenenfalls durch Methyl substituierten, gegebenenfalls benzokondensierten Niederalkenylenrest oder 1- oder 2-Aza- oder 1,4-Diazaniederalkenylenrest mit 4 Kettengliedern bedeutet und R A Le insbesondere 8-ständig ist und Niederalkoxy, Halogen oder . Disilo di malajare ane arej de Wasserstoff ist, herstellt. - Marking residing recommendation of the contract of the contract of the contract of

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazolin der Formel I, worin Z einen Rest der Formel -CH2CH2-X-CH2CH2-darstellt, worin X ein gegebenenfalls S-mono- oder S,S-dioxodiertes Schwefelatom, die Methylen-, Propylen- oder Aethylengruppe, eine direkte Bindung oder eine Gruppe der

Formel -NR'-, >N-CH₂Ar oder >CH-CH₂Ar bedeutet, worin Ar gegebenenfalls chloriertes oder methylfertes Phenyl und R' Niederalkyl mit bis 4 C-Atomen ist, und R Wasserstoff ist, herstellt.

and other form of the second second second second

- 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,4-Diamino-6-sulfamöyl-chinazoline der Formel I, worin Z einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Methyl oder Benzyl substituierten, gegebenenfalls durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochenen Niederalkylen- oder gegebenenfalls benzokondensierten Niederalkenylenrest mit 4 bis 6 Kettengliedern oder einen gegebenenfalls durch Nethyl substituierten zweifach ungesättigten Niederalkenylen- oder 1-Azaniederalkenylenrest mit 4 Kettengliedern bedeutet und R insbesondere 8-ständig ist und Wasserstoff, Methoxy oder Chlor bedeutet, herstellt.
- 13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline der allgemeinen Formel I, worin Z einen Rest der Formel -CH₂CH₂-X'-CH₂CH₂- darstellt und X' die Methylimino-gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine direkte

Section of the last presidence of the contract of the contract

Bindung oder die Aethylen-, B-Phenyläthyliden- oder Methylengruppe bedeutet und R Wasserstoff bedeutet, herstellt.

- 14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man das 2,4-Diamino-6-pyrrolidinosulfonyl-chinazolin herstellt.
- 15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man das 2,4-Diamino-6-hexahy-droazepinosulfonyl-chinazolin herstellt.
- 16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man das 2,4-Diamino-6-thiomorpholinosulfonyl-chinazolin herstellt.
- durch gekennzeichnet, dass man das 2,4-Diamino-6-morpholino-
- 18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man das 2,4-Diamino-6-(4-methyl-piperazinosulfonyl)-chinazolin herstellt.
- durch gekennzeichnet, dass man das 2,4-Diamino-6-piperidinosulfonyl-chinazolin herstellt.

ing the market of the problem

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man das 6-(4-Benzylpiperidino-sulfonyl)-2,4-diamino-chinazolin herstellt.

21. Verfahren nach einem der Ansprliche 1-20, dadurch gekennzeichnet, dass man eine der in einem der Ansprüche 22-52 genannten Verbindungen herstellt.

22. 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline der allgemeinen Formel

$$\mathbf{Z} = \mathbf{N} - \mathbf{0}_{2} \mathbf{S}$$

$$\mathbf{N} = \mathbf{N} \mathbf{1}_{2} \mathbf{N} \mathbf{1}_{3} \mathbf{1}_{4} \mathbf{1}_{4$$

worin Z einen gegebenenfalls substituierten, gegebenenfalls durch bis zu zwei Heteroatome unterbrochenen Alkylen- oder einfach ungesättigten Alkenylenrest mit 4-7 Kettengliedern oder gegebenenfalls durch bis zu zwei Stickstoffatome unterbrochenen zweifach ungesättigten Alkenylenrest mit 4-6 Kettengliedern bedeutet und R Alkyl, Trifluormethyl oder vor allem Alkoxy, Halogen oder Wasserstoff bedeutet, in freier Form

oder in Form threr Saureadditionssalze.

23. 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline, worin Z einen gegebenenfalls substituierten und/oder gegebenenfalls durch ein Heteroatom unterbrochenen Alkylenrest mit 4-7 Kettengliedern bedeutet und R Wasserstoff bedeutet.

24. 2,4-Diamino-sulfamoyl-chinazoline der Formel T, worin Z einen gegebenenfalls durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochenen Niederalkylenoder einfach ungesättigten Niederalkenylenrest mit 4-7 gegebenenfalls Kettengliedern oder einen/durch bis zu zwei Stickstoffatome unterbrochenen zweifach ungesättigten Niederalkenvlenrest mit 4-6 Kettengliedern bedeutet, wobei die Reste Z auch durch Niederalkyl, durch gegebenenfalls im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Phenylniederalkyl, an Kohlenstoffatomen durch Hydroxy, Halogen, und/oder Niederalkoxy an zwei verschiedenen, gesättigtenKohlenstoffatomen durch Methano oder Aethano, an zwei benachbarten ungesättigten Kohlenstoffatomen durch einen gegebenenfalls wie vorstehend für Phenylniederal kylreste angegeben substituierten 1,4-Buta-1,3-dienylenrest, an gesättigten Stickstoffatomen durch

values), and district the egy of the state of this significan

Copyring Her I have been shall be a control of the state of a Advance of the

Hydroxyniederalkyl substituiert und/oder S-mono- oder S,Sdioxydiert sein können, und R Niederalkyl, Trifluormethyl, Niederalkoxy, Halogen oder Wasserstoff bedeutet.

25. 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline der Formel I, worin Z einen gegebenenfalls durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochenen Niederalkylen-rest mit 4-7 Kettenglieder bedeutet, der auch durch Niederalkyl oder durch gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Phenylniederalkyl substituiert und/oder S-mono- oder S,S-dioxidiert sein kann, und R Wasserstoff bedeutet.

niederalkenylenrest mit 4 Kettengliedern bedeutet und R insbesondere 8-ständig ist und Niederalkoxy, Halogen oder Wasserstoff ist.

e i liller mula-Ele

27. 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline der Formel I, worin Z einen Rest der Formel -CH₂CH₂-X-CH₂CH₂-darstellt, worin X ein gegebenenfalls S-mono- oder S,S-dioxodiertes Schwefelatom, die Methylen-, Propylen- oder Aethylengruppe, eine direkte Bindung oder eine Gruppe der Formel -NR'-, >N-CH₂Ar oder >CH-CH₂Ar bedeutet, worin Ar gegebenenfalls chloriertes oder methyliertes Phenyl und R' Niederalkyl mit bis 4 C-Atomen ist und R Wasserstoff ist.

28. 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline der Formel I, worin Z einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Methyl oder Benzyl substituierten, gegebenenfalls durch einen Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochenen Niederalkylen-oder gegebenenfalls benzokondensierten Niederalkenylenrest mit 4 bis 6 Kettengliedern oder einen gegebenenfalls durch Methyl substituierten zweifach ungesättigten Niederalkenylen-oder 1-Azaniederalkenylenrest mit 4 Kettengliedern bedeutet und R insbesondere 8-ständig ist und Wasserstoff, Methoxy

Je ja Oberakan in

Charle Buy der germasch der Hold

oder Chlor bedeutet.

- 29. 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline der allgemeinen Formel I, worin Z einen Rest der Formel -CH₂CH₂-X'-CH₂CH₂- darstellt und X' die Methyliminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine direkte Bindung oder die Aethylen-, β -Phenyläthyliden- oder Methylengruppe bedeutet und R Wasserstoff bedeutet, herstellt.
 - 30. 2,4-Diamino-6-pyrrolidinosulfonyl-chinazolin.
 - 31. 2,4-Diamino-6-hexahydroazepinosúlfonyl-chinazolin.
 - 32. 2,4-Diamino-6-thiomorpholinosulfonyl-chinazolin.
 - 33. 2,4-Diamino-6-morpholinosulfonyl-chinazolin.
- 34. 2,4-Diamino-6-(4-methylpiperazinosulfonyl)chinazolin.
 - 35. 2,4-Diamino-6-piperidinosulfonyl-chinazolin.

- Mila or credes model alteration to be -illestrated to

- 36. 6-(4-Benzylpiperidinosulfonyl)-2,4-diamino-
- 37. 2,4-Diamino-6-(2-methylpiperidinosulfonyl)chinazolin.

13. Br 36. 379

From the Apoptioba 22-46 Reaseat

- 38. 2,4-Diamino-6-(4-methylpiperidinosulfonyl)-
- 39. 2,4-Diamino-6-(4-hydroxypiperidinosulfonyl)-
- 40. 6-(3,6-Aethano-hexahydroazepinosulfonyl)-2,4-diaminochinazolin.
 - 41. 2,4-Diamino-6-(1-pyrazolsulfonyl)-chinazolin.
- 42. 2,4-Diamino-6-[1-(3,5-dimethyl)-pyrazol-sulfonyl]-chinazolin.
- 43. 2,4-Diamino-6-(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolyl-usosulfonyl)-chinazolin.
- 44. Eine der in einem der Ansprüche 22-43 genannten Verbindungen in Form des Racemates.
- und 30-36 genannten Verbindungen in Form des Racemates.
- 46. Eine der in einem der Ansprüche 22-43 genannten Verbindungen in Form eines optischen Antipoden.
- 47. Eine der in einem der Ansprüche 23, 25, 27, 29 und 30-36 genannten Verbindungen in Form eines optischen

Antipoden.

- 48. Eine der in einem der Ansprüche 22-46 genannten Genachte der Stureadditionssalzes.
- 49. Eine der in einem der Ansprüche 23, 25, 27, 29, 30-36, 45 und 47 genannten Verbindungen in Form eines Säureadditionssalzes.
- 50. Eine der in einem der Ansprüche 22-46 genannten Verbindungen in Form eines therapeutisch verwendbaren Säureadditionssalzes.
- 51. Eine der in einem der Ansprüche 23, 25, 27, 29, 30-36, 45 und 47 genannten Verbindungen in Form eines therapeutisch verwendbaren Säureadditionssalzes.
- 52. Eine der in einem der Ansprüche 22-46 genannten Verbindungen in Form der freien Base.
- 53. Eine der in einem der Ansprüche 23, 25, 27, 29, 30-36, 45 und 47 genannten Verbindungen in Form der freien Base.
- 54. Pharmazeutische Präparate enthaltend eine der in einem der Ansprüche 22-46, 50 und 52 genannten Verbindungen

The Contract of the Contract

509811/1148

zusammen mit einem pharmazeutischen Trägermaterial.

TO THE STATE OF TH

1. (1987) 1. (1987) 1. (1987) 1. (1987) 1. (1987) 1. (1987) 1. (1987) 1. (1987) 1. (1987) 1. (1987) 1. (1987)

The contract of the first

55. Pharmazeutische Präparate enthaltend eine der in einem der Ansprüche 23,25,27,29,30-36,45,47,51 und 53 genannten Verbindungen zusammen mit einem pharmazeutischen Trägermaterial.

and resident to